

Aceruloplazminemia

Agnieszka Antos¹, Tomasz Litwin¹, Adam Przybytkowski², Marta Skowrońska¹, Iwona Kurkowska-Jastrzębska¹, Anna Członkowska¹

¹II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Aceruloplazminemia należy do rzadkich, genetycznie uwarunkowanych zaburzeń metabolizmu żelaza. Schorzenie to dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny i jest spowodowane przez mutacje w genie kodującym białko ceruloplazminę zlokalizowanym na chromosomie 3. Ceruloplazmina dzięki aktywności ferooksydazy bierze udział w utlenianiu jonów żelaza. Brak aktywności enzymatycznej ceruloplazminy powoduje zaburzenia transportu żelaza, zmniejszenie jego dostępności przy równoczesnym gromadzeniu się tego pierwiastka w wielu narządach, prowadząc do ich wtórnego uszkodzenia. Głównymi cechami klinicznymi aceruloplazminemii są objawy hematologiczne (niedokrwistość mikrocytarna), endokrynologiczne (cukrzyca) i neurologiczne (objawy mózdkowe, pozapiramidowe, zaburzenia poznawcze) oraz zwyrodnienie barwnikowe siatkówki. W większości przypadków objawy schorzenia pojawiają się między 25. a 60. rokiem życia. Początkowo są to na ogół niedokrwistość oraz cukrzyca, później występują objawy neurologiczne. Rozpoznanie aceruloplazminemii ustala się na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych (nieoznaczalne stężenie ceruloplazminy i niskie stężenie miedzi w surowicy krwi, zaburzenia metabolizmu żelaza i jego transporterów) oraz obecności zmian neuroradiologicznych związanych z odkładaniem się żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym. Pewnego rozpoznania aceruloplazminemii dokonuje się na podstawie wyniku badania genetycznego. W terapii schorzenia stosuje się leki chelatujące żelazo, przeciwutleniające oraz dietę ubogą w żelazo, a ponadto prowadzi się leczenie cukrzycy.

W pracy przedstawiono przypadek 52-letniego mężczyzny, z wieloletnim wywiadem cukrzycy oraz z postępującym zespołem mózdkowym i zaburzeniami poznawczymi, u którego ustalono rozpoznanie aceruloplazminemii.

Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (4), 185–191

Słowa kluczowe: aceruloplazminemia, ceruloplazmina, miedź, żelazo

WPROWADZENIE

Aceruloplazminemia (OMIM#604290) jest bardzo rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, która należy do grupy schorzeń neurodegeneracyjnych z gromadzeniem żelaza w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (NBIA, *neurodegeneration with brain iron accumulation*). W populacji japońskiej występuje z częstością 1:2 mln urodzeń; brakuje danych dotyczących innych populacji. Schorzenie dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny i wiąże się z zaburzonym metabolizmem żelaza oraz jego akumulacją w narządach trzewnych oraz mózgu [1–5].

Konsekwencją uszkodzenia tkanek, wtórnego do gromadzenia żelaza, jak również paradoksalne-

go niedoboru tego pierwiastka w części komórek, jest klasyczna dla aceruloplazminemii triada objawów klinicznych. Zalicza się do niej cukrzycę typu 1, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz objawy neurologiczne (objawy mózdkowe, pozapiramidowe, zaburzenia behawioralne i poznawcze) [1–5]. Objawem prodromalnym, poprzedzającym o wiele lat wystąpienie innych objawów aceruloplazminemii, jest niedokrwistość mikrocytarna, która często rozpoczyna się w wieku młodzieńczym i jest związana z nieprawidłową erytropoezą w przebiegu zaburzeń transportu żelaza do komórek szpiku, przy wysokim stężeniu ferrytyny [6, 7]. Ze względu na bardzo częste występowanie niedokrwistości u pacjentów z aceruloplazminemią,

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Agnieszka Antos, Instytut Psychiatrii i Neurologii, II Klinika Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa, tel. +48 22 458 25 37, faks +48 22 842 40 23, e-mail: agantos@ipin.edu.pl
Copyright © 2021 Via Medica | ISSN 1734–5251 | e-ISSN 1734–9745 | DOI: 10.5603/PPN.2021.0032

w uzupełnieniu do triady klinicznej, zaproponowano wyodrębnienie dodatkowo tak zwanej triady biochemicznej. Należą do niej oprócz niedokrwistości mikrocytarnej także hiperferrytynemia oraz obniżona saturacja transferyny we krwi. Powyższe nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych zwykle wyprzedzają o wiele lat manifestację kliniczną schorzenia [6–9].

Aceruloplazminemia jest spowodowana biallelicznymi mutacjami w obrębie genu *CP* zlokalizowanego na chromosomie 3q24-q25, który składa się z 20 eksonów i koduje białko ceruloplazminę (Cp) [1–5]. Białko to po raz pierwszy opisali w 1948 roku Holmberg i Laurell [1], a gen *CP* odkryli w 1984 roku Takahashi, Ortel i Putnam [1], jednak dopiero w 1995 roku Yoshida i wsp. [10] zidentyfikowali mutację powodującą aceruloplazminemii. Dotychczas opisano 74 patologiczne warianty w obrębie genu *CP* (baza *Human Gene Mutation Database Professional*) [9]. Ceruloplazmina nie tylko transportuje jony miedzi w surowicy krwi, ale również bierze udział, wraz z ferooksydazą, w utlenianiu żelaza dwuwartościowego do trójwartościowego [1–6, 11]. Umożliwia to przyłączanie żelaza do transferyny, jego dalszy transport w surowicy krwi oraz dostarczanie poprzez receptor transferynowy do komórek. Ceruloplazmina jest syntetyzowana w dwóch postaciach: 1) rozpuszczalnej, obecnej głównie w hepatocytach i wydzielanej do surowicy krwi, oraz 2) zakotwiczonej w błonach komórkowych — związanej z glikozylofosfatydylinozytolem (GPI, *glycosylphosphatidylinositol*), stwierdzanej w astrocytach, hepatocytach, komórkach zewnątrzwydzielniczych trzustki oraz w komórkach nabłonkowych siatkówki. W OUN Cp jest obecna w postaci rozpuszczalnej w płynie mózgowo-rdzeniowym, syntetyzowanej w komórkach nabłonkowych spłotów naczyniówkowych oraz w postaci zakotwiczonej, obecnej w astrocytach [11–14].

Na podstawie badań przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych uważa się, że początkowe uszkodzenie i objawy kliniczne w aceruloplazminemii wynikają z niedostępności i niedoboru żelaza komórkowego, a dopiero w okresie późniejszym jest to degeneracja związana z aku-

mulacją żelaza oraz stresem oksydacyjnym [15–18]. Prowadzi to do wniosku, że symptomatologia aceruloplazminemii zależy od wieku; najwcześniej zwykle pojawia się niedokrwistość mikrocytarna (średnio 29,7 rż.), następnie cukrzyca (średnio 37,3 rż.), a w dalszej kolejności objawy neuropsychiatryczne (średnio 50,7 rż.) [18–20]. Rozwijająca się przebiegu aceruloplazminemii niedokrwistość mikrocytarna z wysokim stężeniem ferrytyny jest niecharakterystyczna dla innych schorzeń, podobnie jak cukrzyca rozpoznawana w aceruloplazminemii również nie należy do typowych. Jest to cukrzyca typu 1, która rozpoczyna się w czwartej dekadzie życia i nie towarzyszy jej zespół metaboliczny ani obecność autooprzeciwciał przeciwko komórkom wysp trzustkowych.

W związku ze złożoną symptomatologią aceruloplazminemii uwzględnia się w klasyfikacjach: 1) chorób neurodegeneracyjnych z gromadzeniem żelaza (NBIA); 2) atypowych niedokrwistości oraz 3) zespołów przeładowania żelazem (niezwiązanych z genem hemochromatozy [*non-hemochromatosis iron overload syndromes*]) [1, 20–37].

Próby leczenia aceruloplazminemii dotyczą przede wszystkim pacjentów na wczesnym etapie choroby, najlepiej bez objawów neurologicznych, u których nie rozwinęły się nieodwracalne zmiany w zakresie OUN, co mogłoby umożliwić zatrzymanie postępu schorzenia [1–5].

Autorzy przedstawiają przypadek pacjenta hospitalizowanego w II Klinice Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii (IPiN) u którego rozpoznano aceruloplazminemii.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyznę w wieku 51 lat przyjęto do II Kliniki Neurologii IPiN w celu przeprowadzenia diagnostyki postępujących od 4 lat zaburzeń artykulacji mowy i pogorszenia sprawności chodu. W 39. roku życia u chorego rozpoznano cukrzycę typu 1, w której leczeniu stosował analogi insuliny ludzkiej. Pacjent miał wykształcenie podstawowe — nie ukończył szkoły zawodowej z powodu problemów z nauką, do czasu rozpoznania cukrzycy pracował jako szewc; wywiad rodzinny nie był obciążony. W badaniu neurologicznym stwierdzono objawy

mózdkowe (oczopląs poziomy przy patrzeniu w lewo, dyzartrię, ataksję i hipodiadochokinezę kończyn górnych, ataksję tułowia i chodu uniemożliwiającą samodzielne poruszanie się), drżenie spoczynkowe i pozycyjne kończyn górnych.

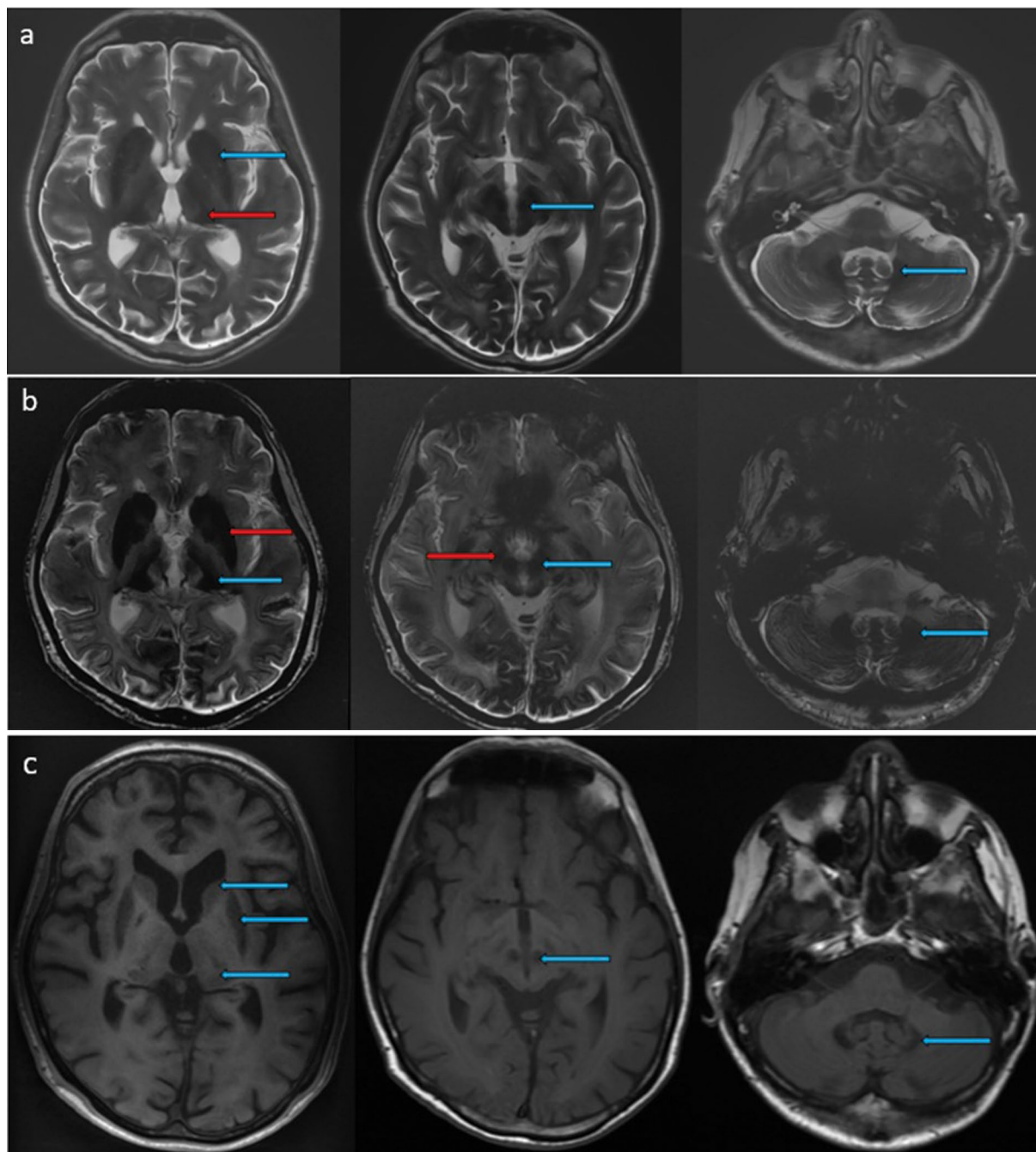
U pacjenta wykonano badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu, uwidaczniając symetryczne zmiany hipointensywne w sekwencjach T1-, T2-zależnych oraz gradientowych w obrębie jąder soczewkowatych, ogoniastych, we wzgórzach, jądrach czerwonych i zębatych mózdku z rozlanym uszkodzeniem istoty białej, szczególnie okolic czołowo-ciemniowych, a ponadto uogólniony zanik korowo-podkorowy mózgu. Na tej podstawie wysunięto podejrzenie odkładania się metali w OUN (ryc. 1). W badaniu neuropsychologicznym stwierdzono głębokie uogólnione zaburzenia funkcji poznawczych; pacjent miał trudności z wykonywaniem prostych zadań poznawczych, osiągnął bardzo niskie wyniki w teście zapamiętywania i uczenia się, uzyskując 55/100 punktów przy normie ponad 88 punktów w Skali Funkcjonowania Poznawczego Addenbrooke'a (ACE III, *Addenbrooke's Cognitive Examination*). W badaniu okulistycznym nie stwierdzono obecności pierścienia Kaysera-Fleischera (K-F) ani cech zwyrodnienia siatkówki. W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej uwidoczniło się jednolite wzmocnienie w obrębie wątroby (ok. 100 jednostek Hounsfielda [JH.]), co sugerowało odkładanie się metali w jej mięszu (ryc. 2). W badaniach laboratoryjnych obserwowano bardzo niskie stężenie Cp (0,22 mg/dl; norma [N]: 25–40 mg/dl) i miedzi całkowitej w surowicy krwi (5 µg/dl; N: 70–140 µg/dl) przy prawidłowym wydalaniu miedzi w dobowej zbiórce moczu (10 µg/24 h; N: 0–50 µg/d.), stężenie żelaza utrzymywało się na dolnej granicy normy (49 µg/dl; N: 33–193 µg/dl) przy podwyższonym stężeniu ferrytyny w surowicy krwi (> 1650 ng/ml; N: 22–322 ng/ml) i obniżonej całkowitej zdolności wiązania żelaza (186 µg/dl; N 250–425 µg/dl). Ponadto stwierdzono niedokrwistość normocytarną (krwinki czerwone [RBC, *red blood cells*]: $4,3 \times 10^{12}/l$, N > $4,5 \times 10^{12}/l$; hemoglobina [Hb]:

13 g/dl, N > 13,5 g/dl; hematokryt [Hct, *hematocrit*]: 38,5%, N > 40%), niewielką małopłytkowość ($146 \times 10^9/l$; N: $150\text{--}400 \times 10^9/l$) oraz zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (59 j./l; N: 41 j./l).

Ze względu na brak obecności pierścienia K-F w badaniu okulistycznym w lampie szczelinowej, prawidłowe wydalanie miedzi z moczem w dobowej zbiórce moczu oraz brak mutacji w genie *ATP7B* wykluczono chorobę Wilsona. Na podstawie obrazu klinicznego (zespół mózdkowy, zaburzenia funkcji poznawczych, cukrzyca) oraz wyników badań uzupełniających (bardzo niskie stężenie Cp oraz znacznie podwyższone stężenie ferrytyny w surowicy krwi, niedokrwistość oraz zmiany sugerujące odkładanie się żelaza w OUN i wątrobie) wysunięto podejrzenie aceruloplazminemii. To kliniczne podejrzenie potwierdzono w wyniku badania genetycznego — wykazano homozygotyczny wariant rs746219133 genu *CP* (Laboratorium Hepatologii, Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Endokrynologii Uniwersytetu w Innsbrücku). Wariant ten w połączeniu z charakterystycznym obrazem klinicznym uważa się za prawdopodobnie patogenny dla aceruloplazminemii. Pacjent nie zdecydował się na próbę terapii lekami chelatującymi żelazo; wypisano go do domu i nie zgłosił się na wyznaczone wizyty kontrolne.

DYSKUSJA

Aceruloplazminemię opisali po raz pierwszy badacze japońscy w 1987 roku, kiedy to Miyajima i wsp. [13] przedstawili przypadek 52-letniej kobiety z kurczem powiek, zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki oraz cukrzycą. Ci sami badacze przeprowadzili badania epidemiologiczne, określając częstość występowania schorzenia w populacji japońskiej oraz jego przebieg kliniczny. Obecnie w piśmiennictwie dostępnych jest ponad 100 opisów przypadków lub serii przypadków aceruloplazminemii. Objawy neurologiczne mogące nasuwać podejrzenie tej choroby zwykle obejmują objawy mózdkowe (dyzartria, ataksja tułowia i kończyn, drżenie zamiarowe) oraz pozapiramidowe (dystonia, płasawica, drżenie pozycyjne lub/i spoczyn-



Rycina 1. Rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu: symetryczne zmiany hipointensywne w sekwencjach T2- (A), T2*- (B) oraz T1-zależnych (C) w obrębie jąder soczewkowatych, ogoniastych, wzgórz, istoty czarnej, jąder czerwonych i zębatych

kowe, kurcz powiek), które występują między 40. a 60. rokiem życia. Objawom neurologicznym nierzadko towarzyszą objawy psychiatryczne w postaci apatii, zaburzeń zachowania i funkcji poznawczych oraz objawów psychotycznych [1–4, 8]. Częstość występowania poszczególnych

manifestacji klinicznych aceruloplasminemii różni się u przedstawicieli rasy kaukaskiej i Japończyków. Zaburzenia poznawcze i objawy pozapiramidowe częściej występują wśród pacjentów rasy kaukaskiej, natomiast objawy mózdkowe oraz zwyrodnienie barwnikowe siatkówki są bardziej



Rycina 2. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej: jednolicie wzmożona gęstość miększy wątroby po podaniu środka kontrastu mogąca odpowiadać akumulacji żelaza (ok. 100 jednostek Hounsfielda; faza opóźniona)

powszechne w populacji japońskiej. Obserwuje się również związek niektórych patogennych dla aceruloplazminemii genotypów z obrazem klinicznym schorzenia. Homozygotyczne patogenne warianty Cys338Ser lub Ile991Thr powodują zachowanie resztkowej aktywności ferooksydazy z następowym brakiem lub niewielkimi objawami neurologicznymi, natomiast homozygotyczne warianty Gly631Arg zawsze wiążą się z obecnością objawów neurologicznych [2, 8].

W przypadku podejrzenia aceruloplazminemii, poza stanem klinicznym, chorobami współistniejącymi (cukrzyca, niedokrwistość) i odchyleniami w badaniach laboratoryjnych (zaburzenia metabolizmu żelaza) bardzo istotne znaczenie ma badanie neuroobrazowe OUN. W obrazowaniu metodą MRI u pacjentów z aceruloplazminemią uwidaczniają się symetryczne hipointensywne zmiany w obrazach T1- i T2-zależnych związane z akumulacją żelaza w obrębie jąder podstawy, jąder czerwienych, zębatych mózdzku oraz wzgórz. Charakterystyczne zmiany neuroobrazowe związane z gromadzeniem żelaza w OUN w aceruloplazminemii różni się ze zmianami powstałymi w przebiegu innych schorzeń neurozwyrodnieniowych przebiegających z odkładaniem się miedzi, manganu czy

Tabela 1.

Diagnostyka różnicowa schorzeń neurozwyrodnieniowych przebiegających z akumulacją metali w ośrodkowym układzie nerwowym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) i tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) mózgu

Metal	Zmiany w obrazowaniu		
	MRI T1	MRI T2	CT
Ca ²⁺	Hipointensywne/ /hiperintensywne	Hipointensywne	Hiperdensyjne
Fe ³⁺	Hipointensywne/ /izointensywne	Hipointensywne	Izodensyjne
Mn ²⁺	Hiperintensywne	Izointensywne	–
Cu ²⁺	Izointensywne/ /hiperintensywne	Hipointensywne/ hiperintensywne	–

T1 — sekwencja T1-zależna; T2 — sekwencja T2-zależna; Ca — wapń; Fe — żelazo; Mn — mangan; Cu — miedź

wapnia (tab. 1) [28]. W aceruloplazminemii, podobnie jak w chorobie Wilsona, występują objawy neuropsychiatryczne, cechy uszkodzenia wątroby, zmiany w jądrach podstawy w badaniu obrazowym oraz zaburzenia metabolizmu miedzi (obniżenie stężeń Cp i miedzi całkowitej w surowicy krwi). W diagnostyce różnicowej obu tych schorzeń pomocne są badanie wydalania miedzi w dobowej zbiorce moczu (wynik prawidłowy w aceruloplazminemii, zwiększone wydalanie w chorobie Wilsona), badanie okulistyczne w lampie szczelinowej (obecność pierścienia K-F w chorobie Wilsona) oraz badanie genetyczne [28, 34]. W przeciwieństwie do choroby Wilsona, w której bardzo często obserwuje się wtórne do akumulacji miedzi objawy uszkodzenia wątroby w postaci marskości, zwłóknienia czy niewydolności tego narządu, w aceruloplazminemii — mimo znacznego odkładania się żelaza w hepatocytach (zwykle > 1200 µg/g suchej tkanki) — bardzo rzadko dochodzi do marskości czy niewydolności wątroby [1] (ryc. 2).

Dotychczasowe próby leczenia aceruloplazminemii opierają się na opisach przypadków i obejmują leki chelatujące żelazo (deferoksamina, deferazyroks oraz przechodzący przez barierę krew–mózg deferipron), powtarzane przetoczenia świeżo mrożonego osocza oraz leki przeciwutleniające (witamina E) [1, 5, 7, 8, 38–40]. Leki chelatujące obniżają stężenie żelaza w wątrobie

i stężenie ferrytyny w surowicy, jednak nie powodują ustąpienia objawów neurologicznych związanych z nieodwracalnym uszkodzeniem OUN [1–8, 37–39]. Dlatego też wczesne rozpoznanie aceruloplazminemii uważa się za kluczowe dla dalszych prób jej leczenia [1–8]. W przypadku stwierdzenia choroby w rodzinie zaleca się poradnictwo genetyczne oraz badanie wszystkich członków rodziny w celu wczesnego wykrycia choroby i podjęcia leczenia [1–6]. Rokowanie odległe w aceruloplazminemii jest niekorzystne. W przebiegu choroby dochodzi do postępującej niesprawności ruchowej spowodowanej uszkodzeniem OUN oraz rozwoju powikłań cukrzycy typu 1, takich jak nefropatia, choroby układu sercowo-naczyniowego czy polineuropatia. Pacjenci z aceruloplazminemią umierają w wieku średnio 59,5 roku, głównie w przebiegu infekcji związanych z unieruchomieniem, wtórnym do objawów neurologicznych oraz na skutek powikłań narządowych cukrzycy [41].

PODSUMOWANIE

Aceruloplazminemia należy do rzadkich chorób neurozwyrodnieniowych przebiegających z objawami z różnych narządów. Przedstawiony przypadek należy do typowych opisów choroby. Podejrzenie schorzenia powinno zostać wysunięte na wczesnym etapie, zwykle w trzeciej dekadzie życia chorych, podczas diagnostyki niedokrwistości mikrocytarnej z wysokim poziomem zapasów ustrojowych żelaza (podwyższone stężenie ferrytyny). W późniejszym okresie rozwoju aceruloplazminemii (4. dekada życia chorych) zwraca uwagę nietypowa cukrzyca typu 1 u osób bez zespołu metabolicznego oraz obecności autooprzeciwciał skierowanych przeciwko komórkom wysp trzustkowych. W okresie zaawansowanym schorzenia diagnostyka różnicowa dotyczy głównie objawów neuropsychiatrycznych u osób z towarzyszącymi chorobami ogólnoustrojowymi (niedokrwistość, cukrzyca). Pomocne w diagnostyce aceruloplazminemii, poza klasyczną triadą kliniczną i biochemiczną, są charakterystyczne zmiany w neuroobrazowaniu sugerujące odkładanie się żelaza w OUN (MRI) i wątrobie (CT lub MRI jamy brzusznej) [1–6, 28].

PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają podziękowania Profesorowi Heinzowi Zollerowi oraz Nadji Baumgartner z *Hepatology und Endokrynologie, und Hepatologisches Labor, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie* w Innsbrucku w Austrii za przeprowadzenie sekwencjonowania genu *CP* metodą Sangera.

KONFLIKT INTERESÓW I FINANSOWANIE

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów; praca nie ma dodatkowych źródeł finansowania

PIŚMIENNICTWO

- Xu WQ, Ni W, Wang RM, et al. A novel ceruloplasmin mutation identified in a Chinese patient and clinical spectrum of aceruloplasminemia patients. *Metab Brain Dis.* 2021; 36(8): 2273–2281, doi: [10.1007/s11011-021-00799-0](https://doi.org/10.1007/s11011-021-00799-0), indexed in Pubmed: [34347207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347207/).
- Marchi G, Busti F, Lira Zidanes A, et al. Aceruloplasminemia: a severe neurodegenerative disorder deserving an early diagnosis. *Front Neurosci.* 2019; 13: 325, doi: [10.3389/fnins.2019.00325](https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00325), indexed in Pubmed: [31024241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024241/).
- Doyle A, Rusli F, Bhathal P. Aceruloplasminaemia: a rare but important cause of iron overload. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015, doi: [10.1136/bcr-2014-207541](https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207541), indexed in Pubmed: [25976187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25976187/).
- Kerkhof M, Honkoop P. Never forget aceruloplasminemia in case of highly suggestive Wilson's disease score. *Hepatology.* 2014; 59(4): 1645–1647, doi: [10.1002/hep.26719](https://doi.org/10.1002/hep.26719), indexed in Pubmed: [24002824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002824/).
- Lindner U, Schuppan D, Schleithoff L, et al. Aceruloplasminaemia: a family with a novel mutation and long-term therapy with deferriroxi. *Horm Metab Res.* 2015; 47(4): 303–308, doi: [10.1055/s-0034-1383650](https://doi.org/10.1055/s-0034-1383650), indexed in Pubmed: [25089372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089372/).
- Vila Cuenca M, Marchi G, Barqué A, et al. Genetic and clinical heterogeneity in thirteen new cases with aceruloplasminemia. Atypical anemia as a clue for an early diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7), doi: [10.3390/ijms21072374](https://doi.org/10.3390/ijms21072374), indexed in Pubmed: [32235485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235485/).
- Miyake Z, Nakamagoe K, Yoshida K, et al. Deferasirox might be effective for microcytic anemia and neurological symptoms associated with aceruloplasminemia: a case report and review of the literature. *Intern Med.* 2020; 59(14): 1755–1761, doi: [10.2169/internalmedicine.4178-19](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4178-19), indexed in Pubmed: [32238721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238721/).
- Vroegindeweij LHP, Boon AJW, Wilson JH, et al. Effects of iron chelation therapy on the clinical course of aceruloplasminemia: an analysis of aggregated case reports. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1): 105, doi: [10.1186/s13023-020-01385-w](https://doi.org/10.1186/s13023-020-01385-w), indexed in Pubmed: [32334607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334607/).
- Vroegindeweij LHP, Bossoni L, Boon AJW, et al. Quantification of different iron forms in the aceruloplasminemia brain to explore iron-related neurodegeneration. *Neuroimage Clin.* 2021; 30: 102657, doi: [10.1016/j.nicl.2021.102657](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102657), indexed in Pubmed: [33839643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839643/).
- Yoshida K, Furihata K, Takeda S, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet.* 1995; 9(3): 267–272, doi: [10.1038/ng0395-267](https://doi.org/10.1038/ng0395-267), indexed in Pubmed: [7539672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7539672/).
- Wierzbička D, Gromadzka G. [Ceruloplasmin, hephaestin and zyklopen: the three multicopper oxidases important for human iron metabolism] [Article in Polish]. *Post Hig Med Dosw (Online).*

- 2014; 68: 912–924, doi: [10.5604/17322693.1111136](https://doi.org/10.5604/17322693.1111136), indexed in Pubmed: [24988611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988611/).
12. Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of metal metabolism. *Transl Sci Rare Dis*. 2017; 2(3-4): 101–139, doi: [10.3233/TRD-170015](https://doi.org/10.3233/TRD-170015), indexed in Pubmed: [29354481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29354481/).
 13. Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, et al. Familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology*. 1987; 37(5): 761–767, doi: [10.1212/wnl.37.5.761](https://doi.org/10.1212/wnl.37.5.761), indexed in Pubmed: [3574673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3574673/).
 14. Ortel TL, Takahashi N, Putnam FW. Structural model of human ceruloplasmin based on internal triplication, hydrophilic/hydrophobic character, and secondary structure of domains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984; 81(15): 4761–4765, doi: [10.1073/pnas.81.15.4761](https://doi.org/10.1073/pnas.81.15.4761), indexed in Pubmed: [6589622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6589622/).
 15. Gittlin JD. Aceruloplasminemia. *Pediatr Res*. 1998; 44(3): 271–276, doi: [10.1203/00006450-199809000-00001](https://doi.org/10.1203/00006450-199809000-00001), indexed in Pubmed: [9727700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9727700/).
 16. Morita H, Ikeda S, Yamamoto K, et al. Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis: a clinicopathological study of a Japanese family. *Ann Neurol*. 1995; 37(5): 646–656, doi: [10.1002/ana.410370515](https://doi.org/10.1002/ana.410370515), indexed in Pubmed: [7755360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7755360/).
 17. Fasano A, Bentivoglio AR, Colosimo C. Movement disorder due to aceruloplasminemia and incorrect diagnosis of hereditary hemochromatosis. *J Neurol*. 2007; 254(1): 113–114, doi: [10.1007/s00415-006-0289-6](https://doi.org/10.1007/s00415-006-0289-6), indexed in Pubmed: [17508145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17508145/).
 18. Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathology*. 2015; 35(1): 83–90, doi: [10.1111/neup.12149](https://doi.org/10.1111/neup.12149), indexed in Pubmed: [25168455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168455/).
 19. Kaneko K, Yoshida K, Arima K, et al. Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61(12): 1069–1077, doi: [10.1093/jnen/61.12.1069](https://doi.org/10.1093/jnen/61.12.1069), indexed in Pubmed: [12484569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12484569/).
 20. Kaneko K, Hineno A, Yoshida K, et al. Extensive brain pathology in a patient with aceruloplasminemia with a prolonged duration of illness. *Hum Pathol*. 2012; 43(3): 451–456, doi: [10.1016/j.hum-path.2011.05.016](https://doi.org/10.1016/j.hum-path.2011.05.016), indexed in Pubmed: [21889188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889188/).
 21. Finkenstedt A, Wolf E, Höfner E, et al. Hepatic but not brain iron is rapidly chelated by deferasirox in aceruloplasminemia due to a novel gene mutation. *J Hepatol*. 2010; 53(6): 1101–1107, doi: [10.1016/j.jhep.2010.04.039](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.04.039), indexed in Pubmed: [20801540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801540/).
 22. Kruer MC, Boddaert N. Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm. *Semin Pediatr Neurol*. 2012; 19(2): 67–74, doi: [10.1016/j.spen.2012.04.001](https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.04.001), indexed in Pubmed: [22704259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704259/).
 23. Schneider SA, Dusek P, Hardy J, et al. Iron accumulation in syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation 1 and 2: causative or consequential? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(6): 589–590, doi: [10.1136/jnnp.2008.169953](https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.169953), indexed in Pubmed: [19147629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147629/).
 24. Keogh MJ, Chinnery PF. Current concepts and controversies in neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin Pediatr Neurol*. 2012; 19(2): 51–56, doi: [10.1016/j.spen.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.03.004), indexed in Pubmed: [22704257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704257/).
 25. Dusek P, Schneider S. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25(4): 499–506, doi: [10.1097/wco.0b013e3283550cac](https://doi.org/10.1097/wco.0b013e3283550cac).
 26. Prohaska R, Sibon OCM, Rudnicki DD, et al. Brain, blood, and iron: perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration. *Neurobiol Dis*. 2012; 46(3): 607–624, doi: [10.1016/j.nbd.2012.03.006](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.006), indexed in Pubmed: [22426390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426390/).
 27. Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord*. 2012; 27(1): 42–53, doi: [10.1002/mds.23971](https://doi.org/10.1002/mds.23971), indexed in Pubmed: [22031173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031173/).
 28. Dusek P, Litwin T, Czlonkowska A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations. *Neurol Clin*. 2015; 33(1): 175–204, doi: [10.1016/j.ncl.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.006), indexed in Pubmed: [25432729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25432729/).
 29. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis*. 2012; 46(1): 1–18, doi: [10.1016/j.nbd.2011.12.054](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.054), indexed in Pubmed: [22266337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22266337/).
 30. McNeill A, Chinnery PF. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 2011; 100: 161–172, doi: [10.1016/b978-0-444-52014-2.00009-4](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52014-2.00009-4), indexed in Pubmed: [21496576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496576/).
 31. Gregory A, Hayflick S. Genetics of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; 11(3): 254–261, doi: [10.1007/s11910-011-0181-3](https://doi.org/10.1007/s11910-011-0181-3).
 32. Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol*. 2005; 43(4): 286–296, doi: [10.32388/o9xzyy](https://doi.org/10.32388/o9xzyy), indexed in Pubmed: [16416393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16416393/).
 33. Kalman B, Lautenschlaeger R, Kohlmayer F, et al. An international registry for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 66, doi: [10.1186/1750-1172-7-66](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-66), indexed in Pubmed: [22985983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985983/).
 34. Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A. Wilson's disease: does iron metabolism impact phenotypic presentation? *Liver Int*. 2012; 32(5): 869–870; author reply 870, doi: [10.1111/j.1478-3231.2012.02756.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02756.x), indexed in Pubmed: [22292432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22292432/).
 35. Stamelou M, Tuschl K, Chong WK, et al. Dystonia with brain manganese accumulation resulting from SLC30A10 mutations: a new treatable disorder. *Mov Disord*. 2012; 27(10): 1317–1322, doi: [10.1002/mds.25138](https://doi.org/10.1002/mds.25138), indexed in Pubmed: [22926781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926781/).
 36. Xueying X, Sokhon P, Gathinji M, et al. An inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann NY Acad Sci*. 2004; 1012: 299–305, doi: [10.1196/annals.1306.024](https://doi.org/10.1196/annals.1306.024), indexed in Pubmed: [15105274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15105274/).
 37. Kwiatkowski A, Ryckewaert G, Jissendi Tchofo P, et al. Long-term improvement under deferiprone in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(1): 110–112, doi: [10.1016/j.parkreldis.2011.06.024](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.024), indexed in Pubmed: [21821461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21821461/).
 38. Kono S. Aceruloplasminemia. *Curr Drug Targets*. 2012; 13: 1190–1199.
 39. Ogimoto M, Anzai K, Takenoshita H, et al. Criteria for early identification of aceruloplasminemia. *Intern Med*. 2011; 50(13): 1415–1418, doi: [10.2169/internalmedicine.50.5108](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5108), indexed in Pubmed: [21720062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720062/).
 40. Pan PL, Tang HH, Chen Q, et al. Desferrioxamine treatment of aceruloplasminemia: long-term follow-up. *Mov Disord*. 2011; 26(11): 2142–2144, doi: [10.1002/mds.23797](https://doi.org/10.1002/mds.23797), indexed in Pubmed: [21594898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21594898/).
 41. Vroegindewij LHP, van der Beek EH, Boon AJW, et al. Aceruloplasminemia presents as type 1 diabetes in non-obese adults: a detailed case series. *Diabet Med*. 2015; 32(8): 993–1000, doi: [10.1111/dme.12712](https://doi.org/10.1111/dme.12712), indexed in Pubmed: [25661792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661792/).